Artificial vessel, with good polyurethane elasticity - is prepd. by melting heat-plastic polyurethane elastic body, spinning into fibre, breaking into filaments, and layering into seat form

1

Patent Assignee: KANEBO LTD

Patent Family											
Patent Number	Kind	Date	<b>Application Number</b>	Kind	Date	Week	Type				
JP 62186864	A	19870815	JP 8629484	Α	19860212	198738	В				
JP 94075594	B2	19940928	JP 8629484	A	19860212	199437					

Priority Applications (Number Kind Date): JP 8629484 A ( 19860212)

Patent Details							
Patent	Kind	Language	Page	Main IPC	Filing Notes		
JP 62186864	A		7				
JP 94075594	B2		6	A61L-027/00	Based on patent JP 62186864		

## Abstract:

JP 62186864 A

Prodn. of artificial vessel comprises the following. Heat-plastic polyurethane elastic body is melted and spun into fibre. The fibre is broken into filaments by high speed and high temp. air. The filament is layered into seat form and non-woven fabric of polyurethane elastic fibre is obtd. The non-woven fabric is formed into porous tube by heat forming. After the forming the inside of the tube is treated with low temp. plasma of fluorine cpd. and albumin is adsorbed to the plasma treated tube.

USE/ADVANTAGE - The artificial vessel has good properties of polyurethane elasticity. This vessel is made of the porous polyurethane, so biotissues are easily entered and held. The side of the vessel which contacts blood is treated with low-temp. plasma of fluorine cpd. and adsorbing albumin. So this vessel has a strong antithrombotic effect and is used for an artificial vessel of small caliber. The shaping property, strength, durability and antithrombotic effect of this vessel is improved compared with known artificial vessels. Organic solvents are not used, so this vessel is safe for human bodies.

0/0

Derwent World Patents Index

# ⑩ 日本国特許庁(JP)

⑩特許出願公開

# ⑩ 公 開 特 許 公 報 (A)

昭62-186864

⑤Int Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

43公開 昭和62年(1987)8月15日

A 61 L 27/00

B - 6779 - 4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全7頁)

の発明の名称 人工血管の製造方法

②特 願 昭61-29484

20出 願 昭61(1986)2月12日

砂発明者 近藤 義和

防府市鐘紡町6番8-406

母 明 者 小 川 康 弘 母 明 者 吉 川 悦 雄

弘 吹田市垂水町3丁目7番34号

愈出 願 人 鐘 紡 株 式 会 社

東京都墨田区墨田5丁目17番4号

奈良県北葛城郡当麻町南今市374番地

朔 恕 鹤

1. 発明の名称

人工血管の製造方法

## 2.特許請求の適出

- (2) ポリウレタン弾性繊維の平均直径が30ミクロン以下である特許請求の範囲第1項記載の製造方法。
- (3) 加熱成型の温度が 7 0 ~ 2 0 0 C である特許 新水の 範囲第 1 項記収の製造方法。
- (4) プラズマ処理を施した質状体の内面をアルブミン水俗役に投放することにより、アルブ

ミンを吸着させる特許請求の範囲第1項記載の製造方法。

## 3. 発明の詳細な説明

( 磁築上の利用分野 )

本 発明は人工血管に関する。さらに辞しくは内面が特にすぐれた抗血栓性を有し、直径の小さい部位にも使用可能な人工血管及びその製造方法に関する。

#### (従来の技術)

人工血管に関する研究は今世紀の初頭より数多くなされてきており、その成果としてポリエステル繊維の管状機獨物及び延伸ポリテトラフルオコエチレンの多孔性チューブが実用化されている。しかしこれらの実用段階にある人工血管はに吸吸られており、これ以下の小動脈や静脈出にいるのはまだ充分な臨床成故をあげるに至っていているとは、少動脈や静脈では血流な度がかいため鉄血の成長

が速く、閉塞しやすいことがあげられる。また、 現在実用化されている人工血管はすべてのものが 放終的には生体による偽内膜形成により抗血栓性 を獲得し、安定化されるものであるが、この場合 内皮の過形成による血管内腔の狭さくが発生し、 これが原因となって閉塞することがある。これに は人工血管の腐殖、例えば新生内皮の保持能力が 低い場合に超こるとも考えられている。

上記の線な間別点を克服し、性能のすぐれた人工血管を開発しようとする試みが近年数多くなされている。なかでも、人工血管の材料をエラストマーに求めたもの、特にエラストマーのうちでもポリウレタンを用いたものが数多く提案されている。それらは大別すればエラストマーを繊維形態として用いるものと多孔体として使用するものとになる。

このりち戦雑形態として用いるものとしては、ポリウレタンよりなる戦雑形成塩合体を含有する 被体組成物を形成気的に訪系して繊維とし、かか る繊維を形付き成形具上に捕捉して得た場質桶級

塩や他の水溶性物質等の遊孔剤をポリマー溶液に 起合し、付形後この無機塩を溶解除去することに より多孔化したり、ポリマーの良溶媒と貧溶媒の 酸換により微孔を生じさせ、多孔化するものであ る。

材及びその製法(特別的 5 2 - 1 1 0 9 7 7 号公報)、上記成形具を改良した製法(特別的 5 4 - 1 5 1 6 7 5 号公報)、股人工血管の力学的特性を生体血管と同一としたもの及びその製法(特別的 5 9 - 1 1 8 6 4 号公報)及び節電気紡糸により得られる繊維構造物の一方の側と反対側で繊維形成置合体組成物を変化させたもの及びその製造方法(特別的 6 0 - 1 9 0 9 4 7 号公報)がある。

さらに別の方法としては心棒上に職群材料を押し出しながら改心棒を回転させて巻きとり、多孔性チューブとする方法(特別昭 5 8 - 157465 号公報)、ポリマー溶液をノズルを通してスプレーすることにより単線群とし、これを心棒に巻きつけて管状人工血管とする方法(特別昭 5 9 - 181149 号公報)がある。

ポリマーを多孔化するものについても付替すれば ( 特開昭 5 7 - 1 5 0 9 5 4 号公報、特開昭 5 9 - 2 2 5 0 5 3 号公報、特開昭 6 0 - 2 2 5 4 号公報等 ) があるが、これらはいずれもポリマー 解液を出発とするものであり、多孔化方法は無機

る事により、良好な血小板粘着能を示し、抗血栓材料として、すぐれたものが得られるものの、機械的強度、耐久性、抗血栓性の点で十分なものは出ていない。

## ( 発明が解決しよりとする問題点 )

上記提案の主たる目的は抗血栓性にすぐれた材料を用い、かつ力学的特性を生体血管に近似させることにより血栓形成を防止し、さらには多孔性とすることにより新生組織の侵入、保持を良くしようとするものである。

難であるという問題点を有している。また、全体を抗血栓性材料とした場合抗血栓性がすぐれていれば、管理に進通孔が存在する場合放進通孔からの細血が問題になる。

本発明の目的は上記の問題点を解決し、内面が すぐれた抗血栓性を有し、かつ外面よりの組織役 入が容易で治ゆ安定化にすぐれるとともに、力学 的性質にもすぐれた小口径人口血管に応用可能な 人工血管を、一切裕媒を使用しない完全なドライ プロセスにより、安価で効率的に製造する方法を 提供することにある。

(問題点を解決するための手段)

本発明の方法は、熱可型性ポリウレタン弾性体を粉般紡糸後、高速温気体に随伴し細化して得られた実質的に建続したフィラメンが性職能したカリウレタン弾性職能である。熱質は多くとも内面をでは、数質状体の少なくとも内面をファメ化合物の低温ガスプラズマ処理を施し、次いでアルブミンを吸着させる事を特徴とする。

いずれの方法においても、不総布はポリウレタン弾性職能自体の投合よりなるものであり、辞別、接着剤等は使用しない。従って、不純物、疳出物等が値めて少ない不職布を得る姿が出来る。

本発明方法において不破布を你成するポリウレタン弾性繊維の平均直径は、ポリウレタンの吐出 は、紡出速度、引張り速度等により任意に選択す

本発明方法に適用するポリウレタン単性体は公 知の熱可盥性ポリウレタン弾性体であり、分子量 500~6000ポリオール、例えばジヒドロ キシポリエーテル、ジヒドロキシポリエステル、 ジヒドロキシシリコーン、およびこれらのブロッ ク共軍合体等と、分子敗500以下の有機ジィソ シアネート、例えばp,p'ージフェニルメタンジ イソシアネート、トリレンジイソシアネート、ヘ キサメチレンジイソシアホート等と、鎖伸長剤、 例えば水、ヒドラジン、ジアミン、グリコール専 との反応により得られるポリマーからなる。これ ちのポリマーのうち特に良好なものは、ポリオー ルとしてポリテトラメチレングリコールまた仕ポ リテトラメチレングリコールとシリコーンのプロ ック共直合体を用いたポリマーである。また有機 ジイソシアネートとしてはp, ピージフェニルメ タンジイソシアホートが好通である。また、鎖伸 長剤としてはグリコールが好遇で、1,4ープタ ンジオール、ピスヒドロキシエトキシベンゼン特 に好通である。

ることができるが、人工血管用としては平均直径は30ミクロン以下が好ましい。 更に好ましくは20ミクロン以下である。 繊維の直径が大きくなると人工血管の内壁の租度が大きくなり血栓が生成しやすくなる。

このようにして得られたポリウレタン弾性繊維不験布としては、目付10g/m²~50g/m²のものが好通である。目付が小さいと取扱いが困難となり、大きいと芯棒に揺きつけた端が段になりやすい。

成型に用いる加熱温度および時間はポリウレタン不販市が、互に接合して一体化させるために70~200℃が好ましく、より好ましくは90~180℃であり、特に100~150℃が好過である。このようにして得られる多孔性管状体は、ポリウレタン弾性繊維の不髄布が互に熱により強固に接合され一体化したものであり、管状体の内陸の直径及び肉厚は心棒と型枠の寸法により変えることが出来る。

٠,

人工血管という視点からすれば管状体の内隆の 直径は2~40mm であるが、本発明の特徴を発 弾するには2~20mm 、さらには3~15mm であることが好ましい。管状体の肉厚は0.1~5 mm 、好ましくは0.2~3mm である。また本発 明の人工血管の多孔性は一定の肉厚の管状体に用 いる不緻布の質によって任意に調整する事が出来 る。

多孔性は一般には孔径分布と気孔率で扱わせるが、人工血管の場合透水率で設現するのが一般的であり、かつ実際的でもある。特に、本発明の多

フッ ※ 化合物の低温ガスプラズマによる重合膜の形成及び返回処理状態は実空度、出力、時間、モノマー流量等のいわゆるプラズマバラメータに依存する。一般にモノマー流量の増加、実空度の低下、及び重合時間の増加により重合膜の形成量は増大する。

ファ 実化合物はガス状でプラズマ反応器中へ導入する。 高端点の化合物については選当な加熱装

孔性臂状体のように繊維の構造体よりなる場合には透水率で扱わすのが好ましい。透水率とは120mmHg の圧力下で人工血管の管徳1 cm²当り1分間に通過する水鼓(mℓ)をいう。本発明においては、この遊水率が3000mℓ /分以下、好ましくは1500mℓ /分以下、さらに好ましくは500mℓ /分以下である。

雌により加熱・気化し導入する。導入するモノマ - の量はプラズマの発生状態、及び生成物の性状 に大きく影響するものであり、通常10~4~10 Torr、好ましくは10<sup>-3</sup>~100 Torr、更に 好ましくは  $5 \times 10^{-2} \sim 5 \times 10^{-1}$  Torr である。 フッ条化合物の圧力が10<sup>-4</sup> Torr より小さい場 合は、プラズマの発生が十分でなく、不識布表面 のプラズマ遺合膜の形成或いは漫面改賞は十分で ない。又、10 Torr を魅えるとプラズマ発生が 不安定であったり、又は焦合物の性状が十分でな いか、又は処理が不均一になり好ましくない。モ ノマーの導入と同時にモノマーを活性化するガス。 例えば窒素、アルゴン、ヘリウム等のガスの併用 も可能である。但し、モノマー及びこれらのガス の圧力が 1 0-4~ 1 0 Torr の 範囲となる 事が 日 ましい。

プラズマの出力は電極の単位面積当り、通常高々 3 W / cm<sup>2</sup>、好ましくは高々 2 W / cm<sup>2</sup>、災に好ましくは 0.0 5 ~ 1 W / cm<sup>2</sup>である。 3 W / cm<sup>2</sup>以上では、プラズマ国合版の架値度が大きくなり、

及膜強度の低下や者色収いは返材である不識市の 損傷がある。プラズマ重合時間は長い程十分な重 合膜の形成や炎面ファ 紫化処理が出来るが、反面 重合膜の栄備管度の増大やエッチング等による変 性、劣化が生じる為、通常 1 ~ 3 6 0 0 秒、好ま しくは 3 0 ~ 1 8 0 0 秒である。

わかる。

ファ 紫系化合物の低温ガスプラズマを施された 不級布は極めてアルブミンの選択吸着性にすぐれ ており、アルブミン水浴液に短時間投資するだけ で容易にその姿面にアルブミン吸着層を形成でき る。

例えば、通常 0.00 1 %以上、好ましくは 0.01%以上、更に好ましくは 0.05%以上のアルブミン水裕液に 1~10分程度投液するだけで吸着は完結する。吸着温度は常温でよい。

アルブミン吸着ははプラズマ条件、アルブミン 吸着条件によって異なるが、不振布単位面積当り 通常1×1 0<sup>-8</sup> g / cm²以上、好ましくは1× 1 0<sup>-7</sup> g / cm²以上更に好ましくは1×1 0<sup>-6</sup> g/ cm²以上である。吸着したアルブミンの量が1× 1 0<sup>-8</sup> g / cm²未満では、抗血栓性への効果や生 体細胞の付着、投入及びそれによるすみやかな偽 内膜形成への効果に乏しい。

一般にアルブミンを世先的に吸引する材料は優れた抗血栓性を示し、一方ァーグロブリンやフィ

C ○ 基等の官能基や二直結合、三直結合等合むものは、接触角成いは着色等の間題があり良好なプラズマ直合談を形成しにくい。又、ファ紫化合物中のファ紫含有率も高い方がよく、好ましくは5 0 %以上である。好遊なファ紫化合物としては、例えば O F4、C2H6、C3F8、C4H10、C5H12、C6H14等のパーフルオロアルキル系化合物又はパーフルオロアルキル基よりなる環状化合物が挙げられる。

ファ紫系化合物のプラズマ 直合膜の組成・構造 は必ずしも定かではないが、重合膜の溶剤溶解性 がない事、水に対する接触角が 1 0 0°以上、好ま しくは 1 0 5°以上である事、及びファ紫源入によ り特徴づけられる C ー F の吸収が I R 或いは B 8 C A 毎で認められる事が特徴としてあげられ

プラズマ塩台膜の厚さは、好ましくは50Å以上、更に好ましくは100Å以上であればよい。 電子顕敬鏡観察によると、高々10μm の厚さの 均一な膜を形成しており、本発明の不機布ではこれらの解放銀維の装面を薄い膜で被っている44が

アリノーゲンを強く吸着する材料は抗血栓性に劣ることが知られている。またあらかじめアルブミンを材料に吸着しておくと、その材料の抗血栓性が向上するということも知られている。この理由は、アルブミンが機器を全く含まない蛋白質であるため血小板膜上の受容体と結合できず、血小板を活性化することが少ないためと推定されている。

本発明では、ファ絮化合物の低温ガスプラズマ処理を施した後アルブミンを吸着させた場合に比れるのと思われるのに吸着させた場合に比けるものと思われる。またファ絮化合かので発力するものと思われる。またファッな化合かのであるため、血小板の粘着性が小される。抗血栓性効果に寄与しているものと推定される。

さらには、アルブミンが生体由来材料であることから本発明による人工血管を体内移植した場合、 生体細胞の付着や侵入がすみやかで、偽内膜形成が早期に行なわれることが期待される。

本弱明のアルブミン吸型は従来のアルブミン吸

着のメカニズムとは異なると思われる。即ち、従 来のアルブミンの付着、固定の方法としては、化 学組合による方法、又はイオン組合による方法以 いはヒドロケルにより包埋する方法があるが、ア ルブミンは共有結合又はイオン結合する事により、 アルアミンの生活性が変化し、抗血栓性の低下が、 ある。ヒドロゲル等ポリマーゲルの網目の中に封 じ込める方法では、アルブミンが水静性かつ極め て小分子である為に簡単に外部へ形出し効果の特 紀性がない。これに対し、本発明のファ素化合物 プラズマ処理物のアルブミンの特異を吸着挙動の 原因は明らかでないが、ファ祭化合物プラズマ処 埋物の線水性とアルブミンの疎水基の線水一頭水 相互作用によるものであると思われる。他の付着 方法と異なる有利な点はアルブミンの固定に特定 の化学結合及びイオン結合を使わない為に、アル ブミンの生活性の変化がない事及びゲル等への包 **地固定と異なり付着力の持続性がある事である。** 特に設面吸者である為にアルブミンの使用量が従 米のものより極めて少なくてよく、又線水一線水

ものから、ほぼ完全に脳体を拡張して類円形を呈 し、完全に粘着したもの。

この場合、形態変化の少ないもの、即ち【型が多い程抗血栓性が良いといえる。

## (宴施例)

以下、実施例を示し、本発明を更に詳細に説明 する。なお、水溶液中のアルブミン濃度は278 nm のUV吸光度より求めた。

# 实施例1

脱水した水酸基価102のポリテトラメチレングリコール5325部(以下、部はすべて重量部を源味する。)と1.4 ープタンジオール220部とをジャケット付のニーダーに仕込み、機拌しながら充分に格解した後、85℃の温度に保ち、これにp,p′ージフェニルメタンジイソシアネート1985部を加えて反応させた。

機押を続けると約30分で粉末状のポリウレタンが得られ、これを押出機によりペレット状に成形しジメチルホルムアミド中2.5℃で調定した機度1g/100mℓの相対粘度が2.25のポリウ

結合である為に変性したアルブミンは脱落し、常 に新しい変性していないアルブミンが付着した姿 面が維持される事となり常に抗血栓性が与えられる。

抗血栓性の評価方法は数多く提案されているが、 本発明では血小板の粘着及び形態の観察を行った。

生理食塩水でリンスした試料上に雑組成犬の新鮮血より凋製したPBPを滴下する。1分後PBPを除去し、生理食塩水で洗浄した後、グルタルアルデヒドにて窒温固定、さらにアルコール脱水、臨界点乾燥を行った後、走査型電子顕微銀により付着血小板数を観測すると同時に付着血小板の形態変化を観察する。形態変化は次の3つに分類する。

「型:正常の円盤形から球状化して3~4本の偽足を出したもの、材料表面への粘着が比較的弱いもの。

■型:数本以上の偽足を仲はして偽足の長さの半分まで薄い胞体を広げたもので強く粘射したもの。
■型:偽足の長さの半分以上に薄い胞体を広げた

レタン単性体を得た。

このようにして得たポリウレタン弾性体のペレットを原料とし、1列に配列した直径 0.8 mm のノズルの両側に加熱気体の噴射用スリットを有する剤とで加熱気体の噴射用スリットを有する剤とでは少なのでは、200℃に加熱した空気を3.5 kg / cm²の圧力でスリットから噴射した。細化したフィラメントをノズル下方25 cm に般性したフィラメントをノズル下方25 cm に般性したフィラメントをノズルであるコンペア上で間集し、コーラーではさんで引収りまるコンペア上で間集し、ローラーではさんで引収りまり、フィッシュの金額からなるコンペア上で間集し、ローラーではさんで引収り、フィッシュの金額が開設されて激をしてあることであるに、

1 付 1 5 g / m²

1 0 mm

破断仲段 520%

剛軟度

フィラメント直径 5ミクロン

次いで、この不級布を追径 5 mm のファ紫姆朋でコーティングした芯棒に搬き付けた後、内径 7 mm の円筒状の型枠に入れ 1 5 0 ℃で 1 0 分間加熱成型した。芯棒を引き抜いてポリウレタンの多孔性の骨状体を得た。この質状体は不緩布が互に数固に接合され、一体化した構造であった。

続いて管状体の内面にCP4モノマーのガスを流し、外側に内面より若干圧力が高くなるようアルゴンガスの圧力は1mbarとした。13.56 MHzの高周波を30Wの出力で5分間印加し、筒状体の内面をファギ化合物の低温ガスプラズマ処理を行った。内面の水に対する接触角は117.6°であり良好な提水性を示した。

アルブミンの吸着は、 0.1%のアルブミン水溶液に世し、溶液を攪拌して行った。残液のアルブミン濃度より、吸着粗を求めた。

吸 看 通 は アラズマ 未 処 埋 の も の が 、 3. 1 × 1 0<sup>-9</sup> g / cm<sup>2</sup> で あ る の に 対 し て アラズマ 処 埋 品 は 1. 2 × 1 0<sup>-8</sup> g / cm<sup>2</sup> で あった。

この皆状体の遊水率を側定したところ380

学的に良好なポリウレタン弾性繊維上へファダ化をかプラズマ重合膜を形成させ、関ルの力学の成立せたものである為に、材料の力学の力学を生かし、かつ材料の設面物性のみを作が出た。力学的強度の低さ、対外化の変化等の欠点を大きく改良したものである。

m8 /分であった。さらに、本明細督中に述べた 方法で抗血栓性の評価を行った結果を第1 表に示 す。第1 发より内面の抗血栓性が非常にすぐれて おり、人工血管として成過であることがわかった。

第 1 没

	血小板の粘着、形態変化
プラズマ処型アルプミン吸者面	粘潜数 小、ほとんどが「型
プラズマ未処理非アルブミン吸着面	粘潜数 小、 【型+【型

### (発明の効果)

本発明におけるポリウレタン雑性繊維は相互に接合された多孔性の管状体であるため、ポリウリタンの弾性を始めとする生医学材料としての侵入れてきるともに、生体組織いいの侵入利でありかつ生体組織を保持しめでが、少なくとも血液を放力である。さらに、少なくとも血液を放力である。大化合物の低温プラズマ処理及びアルである。大化合物の低温プラズマ処理及びアルのるの人工の関心の高い抗血栓性を併せもち、小口径の人工のでしても使用できるという特長を有する。又